

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Verwertung von Fructose, Glucose und Xylit
bei Intensivtherapiepatienten**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Kazuo Inoue
aus Nara/Japan

Mainz 1973

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Verwertung von Fructose, Glucose und Xylit
bei Intensivtherapiepatienten

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen

vorgelegt von

Kazuo Inoue

aus Nara/Japan

Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Professor Dr. R. Wolf

Referent : Professor Dr. M. Halmágyi

Korreferent : Professor Dr. K. H. Bässler



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	1
1. Die Notwendigkeit der parenteralen Ernährung in der Intensivtherapie	1
2. Nahrungsstoffe bei der parenteralen Ernährung	2
3. Probleme der hohen Kalorienzufuhr in der In- tensivtherapie	14
B. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	18
I. Patientengut	18
II. Versuchsordnung	18
III. Untersuchungsmethoden	19
1. Prinzip der Glucose- und Fructosebe- stimmung	19
2. Prinzip der Xylitbestimmung	19
3. Glucose- und Fructosebestimmung im Blut	20
4. Glucose- und Fructosebestimmung im Harn	21
5. Xylitbestimmung im Blut	21
6. Xylitbestimmung im Harn	22
7. Berechnung des Verteilungsvolumens	22
8. Berechnung der verstoffwechselten Menge	24
9. Statistische Methoden	26
IV. Ergebnisse	27
1. Glucose-, Fructose- und Xylitblutspiegel	27
2. Verteilungsvolumen	27
3. Umsatz und Ausscheidung	27
4. Umsatz in den einzelnen Phasen	28
C. <u>DISKUSSION</u>	29
D. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	32
E. <u>TABELLEN UND ABBILDUNGEN</u>	34
F. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	43



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554404_0031

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1. Die Notwendigkeit der parenteralen Ernährung in der Intensivtherapie

Seitdem der Begriff der Intensivtherapie in die moderne Medizin eingeführt worden ist, wurde immer wieder diskutiert was als vollständige parenterale Ernährung anzusehen ist.

Die Patienten, bei denen eine Intensivtherapie notwendig ist, sind meistens bewußtlos und/oder relaxiert und befinden sich oft in einer postoperativen bzw. posttraumatischen Katabolie. Da bei den oben genannten Patienten die Gefahr der Aspiration aufgrund einer Regurgitation des Mageninhaltes und der Streß-ulzeration besonders groß ist und oft eine Störung der Darm-peristaltik besteht, ist für die vollständig bilanzierte Ernährung der parenterale Ernährungsweg am geeignetsten (1, 2, 3). Dabei sind Art und Dosierung der einzelnen Nahrungsstoffe von besonderer Bedeutung, da die parenterale Ernährung unphysiologisch ist (4) und besonders bei Patienten in postoperativer bzw. posttraumatischer Phase Störungen verschiedener Stoffwechselgeschehen nachgewiesen werden konnten.

Postoperative oder posttraumatische Phase ist eine Katabolie, die sich meistens innerhalb einer oder zwei Wochen normalisiert. Unter dieser Phase werden Glucoseverwertungsstörungen ähnlich wie Diabetes mellitus, erhöhte N-Verluste, vermehrte Fettverbrennungen, Wasserretention, Natriumretention, Kaliumverluste usw. beobachtet. Dabei spielt die durch Trauma oder Operation hervorgerufene vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen, ACTH und Nebennierenrindenhormonen die größte Rolle (3, 5, 6, 7, 8, 9).

2. Nahrungsstoffe bei der parenteralen Ernährung

Zur parenteralen Ernährung werden Aminosäuren, Kohlenhydrate, Fette, Elektrolyte und Vitamine verabreicht.

Die Eigenschaften der einzelnen Kalorienspender sollen hier besonders hervorgehoben werden.

Aminosäure

Aminosäure steht an erster Stelle nicht als ein Kalorienspender sondern als ein Stickstoffspender, um das Stickstoffgleichgewicht trotz des Eiweißabbaus aufrechtzuerhalten. Täglicher Bedarf für Erwachsene beträgt 0,8 bis 1,6 g Aminosäure/kg (entsprechend 8 - 16 g N) (10). Er liegt natürlich bei postoperativen bzw. posttraumatischen Zuständen höher. Normalerweise sollen 20 % des Kalorienbedarfs mit Aminosäuren gedeckt werden (10).

Ein Erfolg der Aminosäurezufuhr setzt aber voraus, daß das Aminosäurepattern optimal ist: Das Präparat muß alle acht essentiellen Aminosäuren enthalten. Die semiessentiellen Aminosäuren Histidin und Arginin müssen zugegeben sein. Darüberhinaus sollten Alanin und Prolin enthalten sein, weil deren endogene Syntheserate unzureichend sein kann. Eine genügende Menge von nichtessentiellen Aminosäuren, welche als unspezifische Stickstoffquelle dienen, ist unbedingt erforderlich (10, 11, 12).

Fett

Fett wird in Form von Emulsion parenteral verabreicht. Da die Emulgierten Fettpartikel kleiner als $1/\mu$ sind, ist damit keine Emboliegefahr verbunden (13).

Fett wird durch die Gewebe nach Spaltung zu Fettsäuren und Glycerin aufgenommen. Fettsäuren können unter Beteiligung des

Kohlehydratstoffwechsels wieder zu Fett reverestert und gespeichert werden (14).

Die Infusionsgeschwindigkeit soll nicht 0,15 g/kg/Std überschreiten (Tagesrichtdosis 80 - 100 g) (10).

Wenn nicht mehr als 2 g/kg/Tag während etwa 3 Wochen intravenös verabreicht werden, dürfen Gefahren von Hyperlipämie, Leberfunktionsstörungen, Hepatosplenomegalie, Anämie und hämorrhagischen Diathesen ausgeschlossen werden. Für die Weiterführung der parenteralen Zufuhr sind aber Laborkontrollen erforderlich (13).

Kohlenhydrate

Glucose

Unter physiologischen Zuständen erfüllt Glucose alle Aufgaben der Kohlenhydrate. Glucose kann im Gegensatz zu anderen Kohlenhydraten von allen Geweben verwertet werden. Besonders ist der Metabolismus des Gehirns fast absolut von Glucose abhängig (15, 16). Ein Gehirn braucht zwar täglich 120 bis 140 g Glucose (16, 17).

Andere Kohlenhydrate wie Fructose, Sorbit und Xylit werden erst nach der Umwandlung zu Glucose in der Leber vom Gehirn verwertet. Aminosäuren, Glycerin, Lactat und Pyruvat können ebenfalls zu Glucose umgewandelt werden. Die Gluconeogenese von Aminosäuren, Lactat und Pyruvat ist ein energieerforderlicher Prozeß. Diese Energie wird durch den Umsatz der Fettsäuren geliefert.

Der Abbau des Eiweißes im Rahmen der Gluconeogenese wird wahrscheinlich durch Insulin reguliert; Pozefsky, T. et al. (18) zeigten, daß Insulin einen hemmenden Effekt auf die Aminosäurefreisetzung aus dem Muskel während des Hungerzustandes hat. Insulin hemmt außerdem die Fettsäurefreisetzung durch die von

Insulin resultierende Herabsetzung des Zyκλο-AMP im Fettgewebe (19). Da die Blutglucosekonzentration der erste Antrieb für die Insulinsekretion sein kann (20), reguliert der Glucose-Insulin-Rückkopplungsmechanismus den Metabolismus der peripheren Gewebe (21).

Ein normaler Mensch, der 1800 Cal pro Tag braucht, verbrennt im Hungerzustand etwa 75 g Eiweiß hauptsächlich im Enzym und Muskel und 160 g Fettgewebe pro Tag. Eine Infusion von 100 g bis 150 g Glucose pro Tag ist mit einer Eiweißeinsparung von 50 g verbunden (17); wahrscheinlich steigert diese Glucosemenge die Insulinsekretion und das gesteigerte Insulin hemmt den Eiweißabbau. Da Gluconeogenese für den Glucosebedarf des Gehirns durch die Glucosezufuhr nicht mehr nötig ist, hört die Ketogenese als ein Energielieferungsprozeß für die Gluconeogenese auf. Glucose hat also starke N-sparende und anti-ketogene Effekte.

Eine Glucoseverwertungsstörung wird nicht nur bei Diabetes mellitus sondern auch bei posttraumatischen (5, 7) bzw. operativen (7, 22, 23) Stresszuständen, Tetanus (24), Leberzirrhose (25), Duodenalgeschwür (26), Urämie (27), Pheochromocytom, Thyreotoxikose, Adipositas, Akromegalie, Myokardinfarkt, Schwangerschaft und zunehmendem Alter (28) hervorgerufen.

Fructose (Laevulose)

Fructose ist eine Ketohexose. Sie kommt neben Glucose in vielen Früchten und im Honig sowie als Bestandteil vieler Di-, Oligo- und Polysacchariden vor.

Beim Abbau der Fructose werden zwei Stoffwechselwege eingeschlagen. Über die Hexokinasereaktion kann die Fructose in Fructose-6-Phosphat überführt und in die Glykolyse eingeschleust werden. Dieser Abbauweg hat doch geringe Bedeutung, da die Affinität der Hexokinase zu Fructose im Verhältnis zu Glucose sehr niedrig

ist. Fructose wird nur in Abwesenheit von Glucose durch Hexokinase phosphoryliert (29). Der Hauptteil der Fructose wird durch die Fructokinase (Ketohehexokinase) in Fructose-1-Phosphat und weiter durch die 1-Phosphofructaldolase in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd umgewandelt (30, 31). Diese C_3 -Verbindungen gehen über Fructose-1,6-Diphosphat in Glucose oder über Glykolysestoffwechsel zu Pyruvat über.

In der menschlichen Leber ist die Aktivität der Fructokinase viermal so viel wie die der Glucokinase und der Hexokinase. Das könnte eine Erklärung sein, daß Fructose schneller als Glucose verstoffwechselt wird (31).

Umsatzorgan

Fructose wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt. Die Darmschleimhaut und die Nieren spielen auch eine Rolle beim Umsatz, während die Fructose in der Muskulatur nur in sehr geringem Umfange umgesetzt wird (30, 32).

Einfluß auf den Glucosestoffwechsel

Die Glucosekonzentration im Blut wird durch die Fructosegabe bei Normalpersonen nur leicht erhöht (33, 34, 35). Bei Patienten mit Diabetes mellitus bestehen hierüber unterschiedliche Auffassungen: Während einige Autoren (34, 36) der Meinung sind, daß die Blutglucosekonzentration durch Fructosegabe stark erhöht wird, wird andererseits auch die Ansicht vertreten, daß die Blutglucosekonzentration durch Fructosegabe nur geringfügig gesteigert wird (35). Der Fructoseblutspiegel bei Glucoseverwertungsstörungen dagegen unterscheidet sich nicht nennenswert von dem bei gesunden Menschen (27, 34, 35, 36).

Nach Bruch, H.B. et al. (37) führt eine Fructosegabe zu einer großen Anhäufung der Fructose-1-Phosphat und zum Anstieg der Glucose in Leber und Nieren.

In den Versuchen mit C^{14} -markierter Fructose war ein beträchtlicher Anteil des C^{14} in Glucose vorhanden (38, 39).

Nach Metz, R. et al. (36) wurde die Blutkonzentration von Pyruvat, Lactat und α -Ketoglutarat bei schwerem Diabetes mellitus durch die Fructosegabe nicht so stark wie bei Normalpersonen erhöht, während der Glucoseblutspiegel beim Diabetes mellitus auf höhere Werte als bei Kontrollpersonen anstieg.

Aufgrund dieser Ergebnisse dürfte es denkbar sein, daß die Fructoseverwertung beim Diabetes mellitus nicht nach dem Schwinden des Fructoseblutspiegels beurteilt werden soll.

Glykogenbildung

Fructose ist ein guter Leberglykogenbildner (30, 33). Im Muskel ist, im Gegensatz zu Leber, die Glucose der bessere Glykogenbildner (30, 40).

Einfluß auf den Fettstoffwechsel

Nach Zufuhr von Fructose fällt der Spiegel der nicht veresterten Fettsäuren in gleichem Maße wie bei Glucose ab (41).

Einfluß auf die Lactatkonzentration

Die Fructoseverabreichung kann zu einem beträchtlichen Anstieg der Laktatkonzentration im Blut führen (34, 42, 43, 44) und zwar mehr als Glucose (33, 35) und Xylit (39). Durch die Fructosegabe kommt es parallel zum Lactatanstieg auch zu einem Anstieg der Pyruvatkonzentration (39).

Bergström, J. et al. (34) beobachteten einen Lactatanstieg auf 5 mEq/L unter der Fructoseinfusion von 1 g/kg/Std.

Den Anstieg von Lactat und Pyruvat könnte man mit einem charakteristischen Merkmal einen gesteigerten Kohlenhydratstoffwechsel

sels (29) oder mit einem Block bei der Pyruvateinschleusung in den Cytratcyclus (43) erklären.

Zu berücksichtigen sind unter allen Umständen die Berichte über Lactatazidose durch eine intravenöse Verabreichung von Fructose (45, 46, 47).

Craig, G.M. et al. (48) berichteten über einen Patienten mit Leberinsuffizienz, der 4 Tage eine intravenöse Verabreichung von Fructose erhielt und eine starke metabolische Azidose mit einem Lactatanstieg von 5,75 mEq/L zeigte. Sie halten daher die Fructosegabe bei Leberinsuffizienz für kontraindiziert.

Einfluß auf ATP, anorganisches Phosphat und Serumharnsäure

Die Fructosezufuhr verursacht einen großen Abfall der Konzentration von ATP und anorganischem Phosphat in der Leber (49, 50). Das kann eine Folge der Anhäufung von Fructose-1-Phosphat sein.

Von verschiedenen Autoren wurde ein Anstieg der Serumharnsäurekonzentration - begleitet mit dem Abfall der Leber-ATP - berichtet (37, 44, 49, 50). Die Ursache dafür kann in einem gesteigerten Abbau der Adeninnukleotiden liegen. Man kann sich vorstellen, daß AMP statt phosphoryliert zu werden deaminiert und zur Harnsäure katabolisiert wird (50), da das Phosphat nicht schnell genug zur Leber gebracht werden kann.

Curreri, P.W. et al. (51) beobachteten jedoch keinen nennenswerten Anstieg der Harnsäurekonzentration unter der intravenösen Zufuhr von 100 g Fructose in 2 bzw. 5 Stunden.

Kekomäki, M. et al. (47) wiesen keinen signifikanten Unterschied der Harnsäureausscheidung zwischen Fructose- und Glucosezufuhr bei postoperativen Patienten nach.

Förster, H. et al. (52) beobachteten einen signifikanten Anstieg der Serumharnsäurekonzentration nach oraler Zufuhr von 50 g

Fructose, Sorbit oder Xylit. Sie schlossen daraus, daß es sich dabei um die Folge einer gesteigerten Purinsynthese handelt.

Der Harnsäureanstieg nach Verabreichung von Zuckeraustauschstoffen ist nach allen vorliegenden Ergebnissen sicher nicht besorgniserregend (29).

Mäenpää, P.H. et al. (49) stellten fest, daß die Einschleusung von DL-Leucin-1-C¹⁴ in das Lebereiweiß von Ratten unter der Fructosezufuhr stark gehemmt wird. Weil ATP bei der Eiweißsynthese eine große Rolle spielt, kann die Verminderung von ATP durch Fructose zu einer herabgesetzten Synthese des Eiweißes führen (50).

Insulinausschüttung

Fructose bewirkt keine Insulinausschüttung beim Hund (53) und beim Menschen (54).

Corvilain, J. et al. (54) wiesen trotz fehlender Insulinausschüttung eine Steigerung der Glucoseaufnahme aus dem Blut unter der Fructoseverabreichung nach; der Grund dafür ist nicht angegeben worden.

Ausscheidung

Eine Nierenschwelle für Fructose wurde nicht sicher nachgewiesen (55, 56). Stellt man die in der Literatur angegebenen unterschiedlichen Ausscheidungsmengen der Fructose einander gegenüber, so beträgt der Prozentsatz der Ausscheidungsmenge unter der Infusion von 1 g Fructose/kg/Std. zwischen 4 und 6 % (35, 40, 55, 57). Es gibt keinen nennenswerten Unterschied der Fructoseausscheidungs-
menge zwischen Normalpersonen und Patienten mit Glucoseverwertungsstörungen (35). Die Glucoseausscheidung unter der Fructosezufuhr dagegen ist bei Diabetes mellitus gegenüber den Vergleichspersonen stark erhöht (35).

In der Literatur werden zwei unterschiedliche Meinungen über den Vergleich zwischen Glucose- und Fructoseausscheidung vertreten: Bei Normalpersonen besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen der Fructoseausscheidungs- und der Glucoseausscheidungs- menge bei Gabe von Fructose und der Glucoseausscheidungs- menge bei Glucosezufuhr bei gleicher Dosierung (von 0,5 g/kg/Std. bis 1,5 g/kg/Std.) (57). In einer Mitteilung wurde berichtet, daß die Glucoseausscheidungs- menge doppelt so hoch wie die Ausscheidungs- menge der Fructose liegt (33).

Sorbit

Sorbit ist ein 6-wertiger Zuckeralkohol (Hexit). Sorbit wird durch NAD-abhängige Polyoldehydrogenase (Sorbitdehydrogenase) direkt in Fructose umgewandelt. Der weitere Abbau verläuft wie Fructose.

Die Sorbitausscheidung durch die Nieren ist größer als Glucose, Fructose oder Xylit (15).

Xylit

Xylit ist ein 5-wertiger Zuckeralkohol (Pentit). Xylit ist ein Intermediärprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels, nämlich ein Glied des Glucuronsäure-Xylulose-Cyclus, der mit dem Stoffwechsel der Glucose über den Pentosephosphat-Cyclus verknüpft ist (L-Xylulose wird über Xylit in D-Xylulose umgewandelt) (58, 59, 60, 61).

Es gibt drei Enzyme, die Xylit dehydrieren können:

- 1) Die NAD-spezifische Xylitdehydrogenase, welche die Reaktion $\text{Xylit} \rightleftharpoons \text{D-Xylulose}$ katalysiert.
- 2) Die NADP-spezifische Xylitdehydrogenase, welche die Reaktion $\text{Xylit} \rightleftharpoons \text{L-Xylulose}$ katalysiert. Diese zwei Enzyme lokalisieren in Mitochondrien.

3) Die im Cytoplasma lokalisierte mit NAD arbeitende Polyoldehydrogenase (Iditdehydrogenase, Sorbitdehydrogenase). Während die mit NADP arbeitende Dehydrogenase Xylit-spezifisch ist, sind die mit NAD arbeitenden Dehydrogenasen nicht Xylit-spezifisch (62, 63).

Der Stoffwechsel vom exogen zugeführten Xylit spielt sich ausschließlich im Cytoplasma ab, außerdem wird die im Cytoplasma lokalisierte Polyoldehydrogenase adaptiv nach Vorbehandlung mit Xylit vermehrt (64).

Obwohl der Organismus exogen zugeführtes Xylit in großem Umfange verwerten kann, ist anzunehmen, daß der Kohlenhydratumsatz auf Glucuronsäure-Xylulose-Cyclus in der Norm sehr gering ist (61). Strominger, J.L. (65) veranschlagte auf etwa 3 % des Gesamtkohlenhydratumsatzes.

Umsatzorgan

Xylit wird zum größten Teil in der Leber umgesetzt, als zweites Umsatzorgan folgt die Niere, während die Stoffwechselung in anderen Geweben nicht nennenswert ist (59, 66, 67, 68).

Glykogenbildung

Xylit bildet große Mengen Leberglykogen (69, 70), dagegen besteht keine signifikante Synthese von Muskelglykogen (71). Die Leberglykogenbildung aus Xylit ist beim Diabetes nicht eingeschränkt (71).

Umsatzkapazität

Umsatzkapazität des Xylit beträgt nach verschiedenen Autoren beim Menschen und Kaninchen rund 0,5 g/kg/Std. (15, 59, 72, 73). Überschreitet die Infusionsgeschwindigkeit 0,7 g/kg/Std., steigen der Xylitplasmaspiegel und die Ausscheidung stark an (59, 74).

Verträglichkeit

Xylit ist im Körper gut verträglich. Die LD_{50} der Maus wurde bei per os-Gabe mit 25,7 g/kg Körpergewicht und bei i.p. Injektion mit 22,2 g/kg festgestellt (75). Während eines 12-wöchigen Fütterungsversuches konnten zwischen Tieren, die Xylit erhalten hatten, und denen, die mit Glucose gefüttert wurden, keine Wachstumsunterschiede festgestellt werden (75).

Selbst bei einer 40-stündigen Xylitinfusion mit 0,5 g/kg/Std. bei Kaninchen trat keine toxische Wirkung auf. Die LD_{50} bei diesem Versuch betrug 1,2 g/kg/Std. Eine Tendenz zur Leberzellschädigung wurde bei höherer Infusionsgeschwindigkeit als 0,8 g/kg/Std. und längerer Dauer als 2 Std. nachgewiesen (74).

Bei Verabreichung von 200 g bis 400 g Xylit pro Tag mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 g/kg/Std. bei verschiedenen Patienten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet (76).

Außerdem wurde berichtet über einen Patienten, der 7,5 Monate ausschließlich parenteral ernährt wurde und hohe Dosen Xylit erhielt (77).

Insulinunabhängige Verwertung

Xylit wird insulinunabhängig aufgenommen und verstoffwechselt (73, 79).

Keller, U. et al. (39) meinten aber, Xylit, Sorbit und Fructose werden zwar zu einem großem Teil in Glucose umgewandelt, diese Umwandlung verläuft unabhängig von Insulin; für den weiteren Stoffwechsel von Glucose ist jedoch Insulin nötig, deshalb ist die Bezeichnung "insulinunabhängige Verwertung" irreführend.

Antiketogene Wirkung

Ketonkörperbildung, die z.B. bei der Glucoseverwertungsstörung

oder dem Hungerzustand beobachtet wird, wird von Xylit stark gehemmt (80, 81, 82, 83, 84, 85).

Xylit hat wie Glucose eine senkende Wirkung auf die freie Fettsäurekonzentration im Plasma, die mit der Fettmobilisation direkt in Beziehung steht (86, 87, 88).

Die antiketogene Wirkung des Xylit ist bei der Glucoseverwertungsstörung stärker als die von Glucose (8, 84) und Sorbit (80). Bei der Hungerketose der Ratte fanden Wagner, G. et al. (89) keine signifikanten Unterschiede der antiketogenen Wirkung zwischen Glucose, Fructose, Sorbit, Xylit und Glycerin.

Einfluß auf den Blutglucosespiegel

Xylit bewirkt keinen oder nur einen geringen Anstieg der Blutglucosekonzentration bei Gesunden, Diabetikern und anderen Patienten mit Glucoseverwertungsstörungen (22, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96).

Bei Glucoseverwertungsstörungen ist die Gabe des Xylit aufgrund der insulinunabhängigen Verwertung und der stark antiketogenen Wirkung gerechtfertigt (7, 8, 68, 79, 88, 91, 92, 97, 98).

Der Abfall des Xylitplasmaspiegels nach Gaben von Xylit zeigt keine Unterschiede bei Gesunden und Patienten mit Glucoseverwertungsstörungen, während der Abfall des Glucoseplasmaspiegels nach Gabe von Glucose bei Patienten mit Glucoseverwertungsstörungen langsamer als bei Gesunden ist (88, 95, 96, 99).

Insulinausschüttung

Xylit bewirkt wie Glucose eine Insulinausschüttung. Die Wirkung des Xylit auf die Insulinausschüttung ist beim Menschen schwächer als die von Glucose (88, 95, 96, 99) aber beim Hund stärker (100, 101).

Förster, H. (102) konnte keine signifikante Insulinsekretion nach einer intravenösen Infusion von 0,8 g Xylit/kg nachweisen. Erst bei der höheren Dosis von 1,5 g/kg konnte er nennenswerte Insulinsekretion feststellen.

Einfluß auf die Proteinsynthese und Corticoidensynthese

Der Pentosephosphat-Cyclus spielt eine große Rolle durch die Lieferung von Ribose-5-Phosphat für die Nucleinsäuresynthese (Einfluß auf die Proteinsynthese!) und von NADPH_2 , die für die Bildung von Steroidhormonen notwendig ist.

Da Xylit unmittelbar im Glucuronsäure-Xylulose-Pentosephosphat-Stoffwechselweg umgesetzt wird, kann es eine sehr wirksame Ribose-5-Phosphat-Vorstufe sein und zur vermehrten Bildung von Nucleinsäure führen (70). Außerdem ist die Gabe des Xylit bei Glucoseverwertungsstörung sehr günstig, da die Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, die den Durchfluß der Glucose über den Pentosephosphat-Cyclus regelt, durch die aktivierten höheren Fettsäuren gehemmt wird (103).

In Versuchen am Kaninchen wurde nachgewiesen, daß Xylit die Steroidsynthese in der Nebennierenrinde stimuliert und die durch dauernde Steroidhormongabe auftretende Nebennierenrinden-funktionshemmung verhindert (104, 105).

Ausscheidung

Xylit wird durch einen passiven Transportprozeß, "overflow phenomenon", ausgeschieden. Eine Erhöhung des Xylitspiegels im Blut um 1 mg% verursachte gleichbleibend eine Ausscheidung von 3,4 mg/kg/Std. (59).

Wenn die Infusionsgeschwindigkeit die Grenze der Umsatzkapazität überschreitet, steigt die renale Ausscheidung stark an (74).

Bisher wurde über die mittlere Ausscheidungsmenge von 4 bis 15 % berichtet. Die meisten Werte lagen zwischen 8 und 10 % (7, 23, 91, 92, 93). Heuckenkamp, P.U. et al. (106) berichteten jedoch über enorm hohe Ausscheidungsmengen mit einem Mittelwert von 22,1 % unter der Gabe von 0,5 g/kg/Std.

Äthanol

Der calorische Wert des Äthanol beträgt 7,4 Cal/g.

Die Infusionsgeschwindigkeit soll nicht 100 bis 150 mg/kg/Std. überschreiten (10, 107) und bei langfristiger Anwendung sollen zwischen den Infusionszeiten ausreichende Pausen eingelegt werden.

Bei routiner Infusionstherapie verzichten wir jedoch auf die Alkoholfuhr aufgrund der Nebenwirkungen, - Antagonist des antidiuretischen Hormons, psychische Nebenwirkungen, hemmender Einfluß auf ATP Synthese und die Zahl der Thrombozyten - (108, 109, 110).

3. Probleme der hohen Kalorienzufuhr in der Intensivtherapie

Während der Kalorienbedarf in Ruhe 25 - 30 Cal/kg Körpergewicht/Tag beträgt, kann der Kalorienbedarf laut verschiedener Autoren bei bestimmten Krankheitsbildern (Tetanus, Traumen, Hyperthermie, Verbrennung u.a.) und postoperativ zwischen 4.500 und 5.000 Cal/Tag, sogar bis zu 6.000 Cal/Tag liegen (1, 4, 110, 111, 112).

Obwohl 1 g Fett 9,3 Cal spendet, während 1 g Kohlenhydrat bzw. 1 g Eiweiß nur 4,1 Cal enthalten, wird in vielen Fällen selbst bei hohem Kalorienbedarf auf Fett verzichtet.

Eine Zufuhr der Fetteulsion kann eventuell als Sofortreaktion zu Übelkeit, Brechreiz, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Fieber führen (113, 114). Als Spätreaktion kann eine Gefahr der oben

im Kapitel "Fett" erwähnten als "overloading syndrom" bezeichneten Nebenwirkung bestehen (113, 115, 116).

Bei Infektionen muß man die Blockierung des RES durch das Fett befürchten (2, 112).

Außerdem zeigt eine große Zufuhr der Fetteulsionen einen hemmenden Einfluß auf die Glucoseutilisation (61, 117, 118).

Halmágyi, M. (2) wies nach, daß die Stickstoffbilanz bei der Zufuhr von Fett schlechter als die ohne Fett ist.

Über das Ausmaß der Fettutilisation liegen bisher unterschiedliche Ergebnisse vor (4). Bei traumatisierten Patienten fand man eine Verwertung von etwa 30 % der infundierten Menge.

Wie hier aufgezeigt wurde, ist die Deckung des Kalorienbedarfs mittels Fettzufuhr für die langzeitige parenterale Ernährung oft nicht geeignet.

Deshalb sollte der Bedarf ausschließlich mit Kohlenhydraten und Aminosäuren gedeckt werden.

Eine übermäßige Aminosäurezufuhr als Brennstoff ist sinnlos (119), außerdem besteht dabei die Gefahr des toxischen Symptoms der Aminosäureüberdosierung (12) und des Rest-N-Anstiegs bei Niereninsuffizienz. Der größte Teil des gesteigerten Kalorienbedarfs soll also mit Kohlenhydraten gedeckt werden.

Es ist aber zu überlegen, welche Sorte von Kohlenhydraten in welchem Verhältnis verabreicht werden sollen.

Auf eine Glucosezufuhr soll nicht verzichtet werden, weil bei Menschen Glucose die stärkste Insulinausschüttung bewirkt. Da das Gehirn fast ausschließlich die Glucose für seinen Metabolismus gebraucht (16, 39, 70, 120), ist die Glucosezufuhr sehr ratsam, obwohl sich andere Kohlenhydrate und Aminosäuren in Glucose umwandeln können. Aber eine übermäßige Glucosezufuhr führt zu Hyperglykämie und zu einer vermehrten Ausscheidung

von Glucose über die Nieren. Andauernde Hyperglykämie bewirkt eine gesteigerte Osmolarität mit Störung des Elektrolythaushaltes (121, 122). Eine vermehrte Glucoseausscheidung über die Nieren bewirkt eine osmotische Diurese ebenfalls mit Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Deswegen sollte der Kohlenhydratbedarf nicht ausschließlich mit Glucose gedeckt werden, obwohl auf die Glucosezufuhr nicht verzichtet werden soll. Infolgedessen wird eine gleichzeitige Zufuhr von Fructose und Xylit empfohlen. Es ist überdies sehr günstig, daß sie einen verschiedenen Angriffspunkt in ihren Umbauwegen haben. Aufgrund der Umsatzkapazität jedes Enzyms kann gesagt werden "Je mehr Angriffspunkte der verschiedenen Kohlenhydrate innerhalb des Glucosestoffwechsels, desto besser".

Fructose hat außerdem einen Vorteil, weil die Glucoseaufnahme in der Peripherie bei der Fructosegabe gesteigert sein kann (54, 123). Eine zusätzliche Sorbitzufuhr ist nicht sinnvoll, weil Sorbit unmittelbar in Fructose umgewandelt wird und das Enzym, das Sorbit katalysiert, katalysiert auch Xylit (124).

Um alle oben erwähnten Vorteile der einzelnen Kohlenhydrate zu nutzen und um eine gesteigerte Kalorienzufuhr möglich zu machen, soll der gesteigerte Kalorienbedarf mit einer Mischinfusion bestehend aus Glucose, Fructose und Xylit gedeckt werden.

Auf die zweite Frage, das Mischverhältnis der einzelnen Kohlenhydrate, ist die Antwort natürlich sehr kontrovers.

Als die maximale Infusionsgeschwindigkeit von Glucose wird 0,4 - 0,5 g/kg/Std. empfohlen, um Glucosurie zu vermeiden (13, 125).

Die Umsatzkapazität für Fructose beträgt mehr als 1,5 g/kg/Std. aber die Infusionsgeschwindigkeit bis zu 1,0 g/kg/Std. wird empfohlen, da eine Reihe von Personen auf die Dosis von mehr als 1,0 g/kg/Std. mit Überbauchschmerzen und Übelkeit reagiert (57, 126).

Die Umsatzkapazität des Xylit ist wie oben erwähnt rund 0,5 g/kg/Std.

Aus diesen Gründen stellten wir entsprechend der Empfehlung von Bässler, K.H. eine Mischlösung im Verhältnis von Glucose 1, Fructose 2, Xylit 1 her. Die Tatsache, daß bei großer Zufuhr Fructose nach verschiedenen Autoren (siehe Kapitel "Fructose", "Sorbit" und "Xylit") am wenigsten im Vergleich zu anderen Kohlenhydraten ausgeschieden wird, rechtfertigt ebenfalls die größere Menge von Fructose in der Mischlösung.

Die Aufgabe unserer Untersuchungen war es, die Verwertungsraten der einzelnen in Form einer Mischlösung (Glucose:Fructose:Xylit = 1 : 2 : 1) intravenös infundierten Kohlenhydrate bei einer Dosierung von 1 g Kohlenhydratgemisch/kg Körpergewicht/Std. zu ermitteln.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Patientengut

Die Untersuchungen wurden an 10 Patienten auf der Intensivtherapiestation durchgeführt. Alter, Gewicht und Krankheitsbilder der Patienten sind aus der Tabelle 1 ersichtlich.

Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz lagen nicht vor. Die Patienten wurden künstlich beatmet und ausschließlich über einen Cava-Katheter parenteral ernährt.

II. Versuchsanordnung

Nach 6-stündiger Nüchternzeit wurde eine 40 %ige Mischlösung, bestehend aus Glucose, Fructose und Xylit im Verhältnis von 1 : 2 : 1, 150 Minuten lang infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 1 g Kohlenhydrat/kg Körpergewicht/Std. (0,25 g Glucose/kg/Std. plus 0,50 g Fructose/kg/Std. plus 0,25 g Xylit/kg/Std.).

Die Blutproben wurden mittels einer peripher angelegten Venenkanüle entnommen. Die Messungen erfolgten während der Infusion in der Zeit zwischen 0 und 120 Minuten in 60-minütigen Abständen, bzw. zwischen 120 und 150 Minuten in 15-minütigen Abständen. In der Versuchsperiode nach Ende der Infusion (Eliminationsphase) wurden Blutproben über weitere 150 Minuten viertelstündig entnommen. In den einzelnen Proben bestimmten wir die Konzentration von Glucose, Fructose bzw. Xylit.

Vor dem Beginn der Infusion wurde die Harnblase entleert. Die Harnproben, die nach 60, 120, 150, 180, 240 und 300 Minuten durch einen Dauerkatheter entnommen wurden, dienten der Messung der Ausscheidung von Glucose, Fructose und Xylit.

III. Untersuchungsmethoden

1. Prinzip der Glucose- und Fructosebestimmung (127, 128)

Die verwendete Methode beruht auf folgenden enzymatischen Methoden:

Glucose und Fructose werden in Gegenwart von ATP durch Hexokinase (HK) zu Glucose- bzw. Fructose-6-Phosphat (G-6-P bzw. F-6-P) phosphoryliert.



In Gegenwart von Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH) und NADP wird zunächst G-6-P zu 6-Phosphogluconat (6-PG) oxydiert.



NADPH ist im optischen Test Meßgröße. Durch diese Reaktionen wird die Glucosekonzentration gemessen.

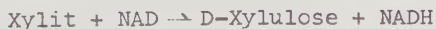
Wird Phosphoglucosomerase (PGI) in diese Probelösung zugegeben, so wird F-6-P in G-6-P umgewandelt.



Das dabei entstehende G-6-P wird durch G-6-PDH und NADP oxydiert und die entstehende NADPH wird ebenfalls als optischer Test gemessen. Durch diese Reaktion wird Fructosekonzentration gemessen.

2. Prinzip der Xylitbestimmung (72, 129, 130)

Xylit wird in der von Polyoldehydrogenase (Sorbitdehydrogenase; Boehringer) katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD zu D-Xylulose oxydiert.



Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf der Seite von Xylit und NAD liegt (62, 63) und ein erzwungener vollständiger Umsatz durch Zusatz von Carbonylreagentin bei hohen pH-Werten zur nicht-enzymatischen Reaktion reduzierter Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid mit Carbonylreagentin führt (131), kann die Xylitbestimmung als "Endwertbestimmung" nicht durchgeführt werden. Man bestimmt also die Xylitmenge aus der Geschwindigkeit der durch diese Reaktion hervorgerufenen NADH-Zunahme. Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist aufgrund ihrer Absorption bei 366 m μ leicht zu bestimmen.

Zur Bestimmung der Xylitkonzentration in Proben wird zuerst eine Eichkurve mit verschiedenen bekannten Xylitkonzentrationen angefertigt, indem die reziproken Werte von Reaktionsgeschwindigkeit und Konzentration aufgetragen werden, so daß eine Gerade resultiert. Mißt man später Reaktionsgeschwindigkeiten mit Proben der unbekannten Konzentrationen, so läßt sich die jeweils zugehörige Konzentration auf der Eichkurve auffinden. Die Eichung muß für jedes Enzympräparat einzeln durchgeführt werden.

Um die Rechnung der Substratmenge zu vereinfachen, zeichnet man aus der Eichkurve das Verhältnis von Extinktionszunahme (V) zu Extinktionszunahme / Xylitmenge in der Kuvette (V/C) als eine Gerade, so daß $V / V / C$ Xylitmenge in der Kuvette (C) ergibt.

3. Glucose- und Fructosebestimmung im Blut

Die Blutprobe wurde mit gleichen Teilen 1,0 M Perchlorsäure enteiweißt. Nach dem Zentrifugieren wurde der Überstand mit Wasser freimal verdünnt. 0,2 ml des verdünnten Überstandes dienten zum optischen Test. Die Messung wurde bei Wellenlänge 366 m μ und einer Temperatur von 25 ° C durchgeführt.

In eine Kuvette wurden 3,0 ml Puffer (11,2 g TRA, 1,3 g Na₂CO₃ und 0,2 g MgSO₄·7H₂O in 200 ml Wasser gelöst), 0,1 ml NADP (10 mg/ml), 0,1 ATP (50 mg/ml) und 0,2 ml Probe pipettiert.

Nach dem Mischen wurde Extinktion E_1 abgelesen. Dann wurden 0,02 ml Hexokinase / G-6-P-Dehydrogenasegemisch (HK 2 mg/ml, G-6-PDH 5 mg/ml) dazugegeben. Nach 10 Min wurde Extinktion E_2 abgelesen. Nach Gabe von 0,02 ml Phosphoglucisomerase wurde 10 min später Extinktion E_3 abgelesen.

Es entsprechen $E_2 - E_1$ der Glucosekonzentration, $E_3 - E_2$ der Fructosekonzentration. Für die Berechnung von Substratkonzentration wurde die Extinktionsdifferenz mit dem Berechnungsfaktor und dem Verdünnungsfaktor multipliziert (Berechnungsfaktor: Glucose (mg%) = 93,3; Fructose (mg%) = 93,8).

4. Glucose- und Fructosebestimmung im Harn

Jede Harnprobe wurde mit Wasser 50 mal verdünnt. 0,2 ml davon wurden zum optischen Test eingesetzt. Die Messung und die Berechnung der Konzentration wurde wie die im Blut durchgeführt. Die Glucose- bzw. Fructosekonzentration im Harn wurde zur Berechnung der Ausscheidungsmenge mit Urinmenge multipliziert.

5. Xylitbestimmung im Blut

0,5 ml Blut wurde mit 1,6 ml 6 %iger gekühlter Perchlorsäure gemischt und nach 10-minütigem Stehen im Eisbad abzentrifugiert. 1 ml des Überstandes wurde zum Ausfällen von Perchlorsäure und Einstellen des erwünschten pH-Wertes mit 1 ml gekühlter 0,7 M K_3PO_4 versetzt und 30 min im Eisbad stehen gelassen. Nach Zentrifugieren wurde 1 ml des Überstandes zur Messung abgenommen.

In eine Kuvette wurden 1 ml 0,3 M Tris-HCl-Puffer (pH 8,1), 0,1 ml NAD (10 mg/ml), 1 ml Probe und 0,85 ml Wasser gegeben. Die Extinktionszunahme von der 10. - 25 sec nach Gabe des 0,05 ml Enzyms (Sorbitdehydrogenase) wurde bei 366 m μ im Photometer gemessen und als Reaktionsgeschwindigkeit verwendet. Die Temperatur des Kuvettenhalters wurde auf 30° C eingestellt. Die Xylitmenge in der Kuvette, die mittels der Reaktionsge-

schwindigkeit aus der Eichkurve zu ersehen war, wurde zur Rechnung der Xylitkonzentration im Blut mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

6. Xylitbestimmung im Harn

Jede Harnprobe wurde mit Wasser 50 mal verdünnt. Davon benötigte man 0,5 ml zum enzymatischen Test.

Die Menge des Wassers in der Kuvette wurde auf 1,35 ml vermehrt, so daß das Gesamtvolumen 3 ml betrug. Die enzymatische Bestimmung und die Berechnung der Xylitkonzentration im Harn erfolgten wie die im Blut. Die Xylitkonzentration im Harn mit der Urinmenge multipliziert ergab die ausgeschiedene Xylitmenge.

7. Berechnung des Verteilungsvolumens

Während des Fließgleichgewichtes ist anzunehmen, daß die infundierte Menge gleich wie die eliminierte Menge ist, d.h. die während des Fließgleichgewichtes verstoffwechselte bzw. ausgeschiedene Menge der in der gleichen Zeit gegebenen Menge entspricht. Daher wird die totale Clearance aus der Infusionsgeschwindigkeit (m) und dem Blutspiegel (C_{gl}) im Gleichgewicht angegeben (132, 133, 134).

$$T_c = \frac{m}{C_{gl}} \quad (1) \quad \S 1$$

Wird die totale Clearance mit dem Blutspiegel jeder Zeit ($C(t)$) multipliziert, so ergibt sich die Eliminationsgeschwindigkeit zur jeweiligen Zeit (t).

$$\frac{d E(t)}{d t} = T_c C(t) \quad (2)$$

Durch die Integration zwischen t_1 und t_2 erhält man die Substanzmenge, die in der Zeit von t_1 zu t_2 durch Stoffwechsel und Ausscheidung eliminiert wird.

$$E(t_2) - E(t_1) = T \int_{t_1}^{t_2} C(t) dt \quad (3)$$

Setzt man die 150. min in t_1 und die 300. min in t_2 ein, so wird die Substanzmenge (E_g), die während der ganzen Eliminationsphase eliminiert wird, d.h. die Menge, die am Anfang der Eliminationsphase im Körper vorhanden ist, erfaßt.

$$E_g = T \int_{150}^{300} C(t) dt \quad (4) \quad \S 2$$

Das Verteilungsvolumen (V) mit der Substratkonzentration zur jeweiligen Zeit multipliziert ergibt die Substanzmenge ($S(t)$), die zur Zeit (t) im Körper vorhanden ist, soweit der Verteilungsraum unverändert bleibt und die Konzentration im Blut mit dem extravasalen Raum im Gleichgewicht steht (135).

$$S(t) = V \cdot C(t) \quad (5)$$

Da sich am Ende der Infusion die folgenden Gleichungen ergeben,

$$S(150) = E_g \quad (6)$$

$$C(150) = C_{g1}$$

folgt aus den Gleichungen (5) und (6)

$$V = \frac{E_g}{C_{g1}} \quad (7)$$

- §1 : Da die Ausgangswerte von Glucose und Fructose im Blut nicht Null sind, wurden in die Gleichung (1) die Glucose- und Fructosewerte eingesetzt, die um die Ausgangskonzentration niedriger waren.
- §2 : In diesem Versuch begann die Eliminationsphase nach der 150 min und der Blutspiegel fiel bis zum Ende des Versuches (innerhalb 300 min) auf den Ausgangswert ab.
- $\int_{150}^{300} C(t) dt$ wurde planimetrisch als Fläche zwischen $C(t)$, der 150. min und der Ausgangskonzentration gemessen.
-

Verwendete Symbole:

T_c = totale Clearance (ml/min/kg); m = Infusionsgeschwindigkeit (mg/min/kg); C_{gl} = Blutspiegel im Fließgleichgewicht (mg/ml); $E(t)$ = Substratmenge, die durch Stoffwechsel und Ausscheidung bis zur Zeit (t) eliminiert wird; E_g = Substratmenge, die während der Eliminationsphase durch Stoffwechsel und Ausscheidung eliminiert wird (mg/kg); $S(t)$ = Substratmenge, die zur Zeit (t) im Körper vorhanden ist (mg/kg); V = Verteilungsvolumen (ml/kg)

8. Berechnung der verstoffwechselten Menge

Die ganze Versuchszeit wird in die Infusionsphase und die Eliminationsphase unterteilt. Während der Infusionsphase unterscheidet man Anstiegs- und Fließgleichgewichtsphase. Wird die im Urin ausgeschiedene Menge in jeder Phase (U_a , U_f , U_e) von der gesamten eliminierten Menge (E_a , E_f , E_e) abgezogen, so ergibt sich die verstoffwechselte Menge in jeder Phase (W_a , W_f , W_e), unter der Voraussetzung, daß die Substanz, die in einer Phase im Körper vorhanden ist, in derselben Phase über die Nieren ausgeschieden wird.

Aus der Gleichung (3) ergeben sich

$$E_e = T_c \int_{150}^{300} C(t) dt$$

$$E_f = T_c \int_{120}^{150} C(t) dt \quad \S 1$$

$$E_a = E_{a+f+e} - E_{f+e} . \quad (8)$$

Dabei entspricht E_{a+f+e} der gesamten infundierten Menge.
So erfolgen

$$W_e = T_c \int_{150}^{300} C(t) dt - U_e$$

$$W_f = T_c \int_{120}^{150} C(t) dt - U_f$$

$$W_a = E_{a+f+e} - T_c \int_{120}^{300} C(t) dt - U_a \quad (9)$$

Die gesamte verstoffwechselte Menge wird wie folgt errechnet:

$$W_{a+f+e} = E_{a+f+e} - U_{a+f+e} \quad (10)$$

§ 1 : In diesem Versuch stellte sich das Fließgleichgewicht zwischen der 120. und 150. Minute ein.

Verwendete Symbole:

E_a , E_f , E_e = die durch Stoffwechsel bzw. Ausscheidung während der Anstiegs-, Fließgleichgewichts- oder Eliminationsphase eliminierte Substratmenge (mg/kg); E_{a+f+e} = gesamte eliminierte Substratmenge = gesamte infundierte Substratmenge (mg/kg, g);

U_a , U_f , U_e = die über die Nieren während der Anstiegs-, Fließgleichgewichts- oder Eliminationsphase ausgeschiedene Substratmenge (mg/kg): U_{a+f+e} = gesamte ausgeschiedene Substratmenge in 300 min (mg/kg, g); W_a , W_f , W_e = die während der Anstiegs-, Fließgleichgewichts- oder Eliminationsphase verstoffwechselte Substratmenge (mg/kg); W_{a+f+e} = gesamte verstoffwechselte Substratmenge (mg/kg, g)

5. Statistische Methoden

Aus den Messwerten wurden zunächst Mittelwerte ($\bar{x}$) als Bezeichnung der durchschnittlichen Größe der Werte und Standardabweichungen (s) als Maß der Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert sowie die Standardfehler der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) wie folgt berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum_{i=1}^n x_i)^2}{n - 1}}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

IV. Ergebnisse

1. Glucose-, Fructose- und Xylitblutspiegel

Abbildung 1 zeigt den Glucose-, Fructose- und Xylitblutspiegel von 10 Versuchen. Wie aus den Kurven zu ersehen ist, stellte sich das Fließgleichgewicht zwischen der 120. und 150. Minute ein. Nach der 150. Minute fielen die Blutspiegel mit dem Eliminationsvorgang ab. Nach der 255. Minute gingen der Fructoseblutspiegel und nach der 270. Minute, der Glucose- und Xylitblutspiegel auf den Ausgangswert zurück. Der mittlere Ausgangswert war 80,6 mg% für Glucose, 4,7 mg% für Fructose und 0 mg% für Xylit. Im Blutspiegel befanden sich am Ende der Infusion 167,6 mg% Glucose, 26,5 mg% Fructose und 17,1 mg% Xylit.

2. Verteilungsvolumen

In der Tabelle 2 werden Verteilungsvolumina einzelner Kohlenhydrate dargestellt. Das mittlere Verteilungsvolumen für Glucose entsprach etwa dem extrazellulären Raum. Die Ergebnisse von Fructose und Xylit dagegen zeigten ein größeres Volumen als der gesamte Wasserraum des Organismus darstellt.

3. Umsatz und Ausscheidung

Die Tabelle 3 zeigt die infundierte und ausgeschiedene Menge der einzelnen Kohlenhydrate und deren Gesamtmenge bei den einzelnen Patienten ohne Berücksichtigung des Körpergewichts. Da alle Patienten bei der letzten Urinentnahme (300. min) nicht oder nur in sehr geringem Maße Kohlenhydrate ausschieden, wurden annähernd die gesamte verstoffwechselte Menge und ihr Prozentsatz zu den infundierten Kohlenhydraten aus der Ausscheidungsmenge der gesamten Versuchszeit errechnet.

Im Urin konnten insgesamt 4,3 % der infundierten Kohlenhydrate innerhalb 300 Minuten nachgewiesen werden. Fast 95,7 % der zugeführten Gesamtkohlenhydrate wurden also verstoffwechselt.

4. Umsatz in den einzelnen Phasen

In der Tabelle 4 werden verstoffwechselte Mengen in den einzelnen Phasen unter Berücksichtigung des Körpergewichts dargestellt.

Während der gesamten Infusionsphase betrugen die verstoffwechselte Glucosemenge 446 mg/kg (73,5 % des Gesamtglucoseumsatzes), die verstoffwechselte Fructosemenge 577 mg/kg (80,3 % des Gesamtfructoseumsatzes) und die verstoffwechselte Xylitmenge 447 mg/kg (70,6 % des Gesamtxyлитumsatzes).

Die für die Fließgleichgewichtsphase berechnete Umsatzgeschwindigkeit betrug 242 mg/kg/Std. für Glucose, 404 mg/kg/Std. für Fructose und 226 mg/kg/Std. für Xylit. Diese Werte entsprechen 96,7 % der infundierten Glucosemenge, 96,7 % der infundierten Fructosemenge und 90,5 % der infundierten Xylitmenge während der Fließgleichgewichtsphase.

C. DISKUSSION

Bei der Berechnung der Versuchsergebnisse wurde als Voraussetzung angenommen, daß die totale Clearance für Glucose, Fructose und Xylit während der Versuche konstant bleibt. Dies ist nach den vorliegenden Mitteilungen (35, 55, 59, 74) für Fructose bzw. Xylit innerhalb der Umsatzkapazität anzunehmen. Es scheint sogar keine Schwelle für Fructose- bzw. Xylitausscheidung zu geben (55, 56, 59). Auch aus diesem Grunde kann man annehmen, daß die totale Clearance für Fructose und Xylit innerhalb der Umsatzkapazität konstant bleibt.

Eine Dauerinfusion von Fructose (55) bzw. Xylit (15) bei Kaninchen zeigte, wenn die Infusionsgeschwindigkeit über der Umsatzkapazität liegt, besteht keine lineare Beziehung mehr zwischen der Infusionsgeschwindigkeit und dem Blutspiegel, d.h. daß die totale Clearance stark abweicht.

Die Beziehung zwischen der Infusionsgeschwindigkeit von Glucose und deren Blutspiegel bzw. deren Ausscheidung kann jedoch viel komplizierter sein, weil es bekannterweise für Glucose eine Nierenschwelle gibt und der Glucoseblutspiegel in erster Linie durch den jeweiligen Insulinplasmaspiegel reguliert wird. Man müßte daher daran denken, daß die Errechnung des Verteilungsvolumen mittels der totalen Clearance einen gewissen Fehler haben könnte.

Unter der Voraussetzung, daß die Substratkonzentration im Blut gleich der im extravasalem Raum ist, wurde das Verteilungsvolumen errechnet. Aus den errechneten Ergebnissen mußte aber angenommen werden, daß es Konzentrationsunterschiede für Fructose und Xylit im Körper gibt, denn die ermittelten Verteilungsvolumina hatten ein größeres Volumen als der gesamte Wasserraum. Wahrscheinlich dringen Fructose und Xylit leicht in die Zellen ein und werden im Gewebe angereichert.

Die in diesem Versuch festgestellte mittlere Gesamtausscheidungsmenge der Kohlenhydrate (4,3 %) liegt unterhalb der Ver-

luste, die nach alleiniger Fructosezufuhr bei gleicher Dosierung (1 g/kg/Std.) gewonnen wurden.

Bei alleiniger Xylitzufuhr in gleicher Dosierung liegt die Ausscheidungsmenge auch höher: Halmágyi, M. stellte unter der Zufuhr von 1 g Xylit/kg/Std. die Ausscheidungsmenge von 17,5 % fest (ausgerechnet von Daten -73-).

Über die Glucoseausscheidungsmenge unter der alleinigen Glucoseinfusion von 1 g/kg/Std. wurden bisher unterschiedliche Ergebnisse berichtet, nämlich zwischen 3 % und 20 % (ausgerechnet von Daten -13, 35, 40, 57, 125-).

Also nicht nur der geringe Anstieg des Blutzuckerspiegels und die günstige Wirkung bei Substitution verschiedener Kohlenhydrate sondern auch die geringe Ausscheidungsmenge rechtfertigen die Verabreichung dieser Mischinfusion.

Wie in der Tabelle 3 zu ersehen ist, ist die Streuung der Glucoseausscheidung ziemlich groß im Vergleich zu der von Fructose und Xylit. Wenn man Glucosurie als über 30 bzw. 40 mg% Glucose im Harn definiert (136, 137), muß man sagen, daß bei 4 Patienten (Nr. 3, 7, 9, 10) keine Glucosurie nachgewiesen wurde. Wir infundierten die Mischlösung traumatisierten Patienten, die sich bereits mehrere Tage nach dem Trauma befanden. Es kann jedoch angenommen werden, daß unter einer nochdosierten Kohlenhydratzufuhr eine Glucoseverwertungsstörung doch noch in Erscheinung tritt, es könnte also zweckmäßig sein, die Glucosemenge in der Mischinfusion weiter zu reduzieren (15).

Bässler, K.H. et al. empfehlen eine Applikation von 1 g Kohlenhydrat/kg/Std. nur für begrenzte Zeit (10). Eckart, J. (4) wies außerdem auf eine Gefahr der nochdosierten parenteralen Kohlenhydratzufuhr hin: Eine 67-jährige Patientin, die postoperativ eine Kohlenhydratmenge von 700 g pro Tag in Form von 350 g Sorbit bzw. Fructose, 250 g Glucose und 100 g Xylit erhielt, wurde zwischen dem 1. und 6. postoperativen Tag mit einer metabolischen Azidose zunächst bewußtseinsgetrübt und später komatös.

Die Lactatkonzentration war dabei stark erhöht. Nach Reduktion der Kohlenhydratzufuhr auf 250 g pro Tag wurde sie wieder ansprechbar und die Lactatkonzentration fiel ab.

Wenn unsere 40 %ige Mischlösung mit der Geschwindigkeit von 1 g/kg/Std. einem Patienten von 70 kg infundiert wird, beträgt die Zufuhrmenge der Lösung 4.200 ml pro Tag und die Menge der Kohlenhydrate 1.680 g pro Tag. Wenn 95 Prozent davon verstoffwechselt werden, beträgt die Kalorienzufuhr rund 6.400 Cal pro Tag.

Wir haben unsere Ergebnisse nur unter der 150-minütigen Infusion ermittelt. Es bleibt daher die Frage noch offen, ob diese Lösung mit der angegebenen Infusionsgeschwindigkeit ohne Gefahr von Elektrolyt-, Säurebasenhaushalt- und Wasserhaushaltentgleisungen auch langfristig verabreicht werden kann.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Um die Verwertung von intravenös verabreichten Kohlenhydraten bei Intensivtherapiepatienten zu ermitteln wurden die vorliegenden Untersuchungen vorgenommen. Wir infundierten insgesamt 10 Intensivtherapiepatienten eine Mischlösung bestehend aus Glucose Fructose und Xylit im Verhältnis von 1 : 2 : 1.

Es wurde eine Infusionsgeschwindigkeit von 1 g/kg/Std. (250 mg Glucose/kg/Std. plus 500 mg Fructose/kg/Std. plus 250 mg Xylit/kg/Std.) gewählt. Unter Berücksichtigung der infundierten Mengen wurden aus den gemessenen Blut- und Urinwerten Verteilungsvolumina und verstoffwechselte Mengen errechnet.

1) Die Glucosekonzentration am Ende der Infusion ergab 167,6 mg% die Fructosekonzentration 26,5 mg% und die Xylitkonzentration 17,1 mg%.

2) Das mittlere Verteilungsvolumen für Glucose entsprach mit 217 ml/kg etwa dem extrazellulären Raum.

3) Das Verteilungsvolumina für Fructose bzw. Xylit waren mit 1211 ml/kg Körpergewicht und 757 ml/kg Körpergewicht größer als der gesamte Wasserraum des Organismus. Daher muß man annehmen, daß es Unterschiede für Fructose- bzw. Xylitkonzentrationen in den einzelnen Räumen im Körper gibt, d.h. Fructose und Xylit werden vermutlich in den Zellen gespeichert.

4) 4,3 % der infundierten Kohlenhydrate wurden innerhalb 300 Minuten im Urin ausgeschieden: 3,0 % der infundierten Glucose, 2,6 % der infundierten Fructose und 0,9 % des infundierten Xylit.

5) Die Umsatzgeschwindigkeit während des Fließgleichgewichtes betrug 242 mg/kg/Std. für Glucose (96,7 % der infundierten Menge) 404 mg/kg/Std. für Fructose (96,7 % der infundierten Menge) und 226 mg/kg/Std. für Xylit (90,5 % der infundierten Menge).

6) Die Verabreichung dieser Mischinfusion bei einem gesteigerten Kalorienbedarf ist aufgrund des geringen Anstiegs des Blutzuckerspiegels, der günstigen Wirkung bei Substitution verschiedener Kohlenhydrate und der geringen Ausscheidungsmenge gerechtfertigt.

7) Über die Gefahr der hochdosierten parenteralen Kohlenhydratverabreichung und die weiter noch zu lösenden Probleme wurde diskutiert.

E. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tab. 1

Versuchspersonen

Nr.	Alter	Geschlecht	Gewicht (kg)	Erkrankung
1	24	männlich	55	CO-Vergiftung
2	64	weiblich	78	Tetanus
3	21	weiblich	45	Contusio cerebri
4	61	männlich	64	Zustand nach sub- duralem Haematom
5	65	männlich	63	Tetanus
6	23	männlich	80	Contusio cerebri
7	26	männlich	78	Contusio cerebri
8	25	männlich	73	Contusio cerebri
9	36	weiblich	60	Contusio cerebri
10	36	männlich	81	Contusio cerebri

Tab. 2

Verteilungsvolumen (ml/kg)

Nr.	Glucose	Fructose	Xylit
1	371	1860	1080
2	132	1123	617
3	352	802	651
4	169	731	692
5	203	1316	796
6	177	1453	505
7	245	876	614
8	139	1600	603
9	266	1158	964
10	120	1192	651

$\bar{X}$	217	1211	757
s	85	341	161
$s_{\bar{X}}$	28	114	54

Tab. 3 a

Infundierte Menge (g)

Nr.	Glucose	Fructose	Xylit	Gesamt
1	34,30	68,75	34,38	137,50
2	48,75	97,50	48,75	195,00
3	28,13	56,25	28,13	112,50
4	40,00	80,00	40,00	160,00
5	39,37	78,75	39,37	157,50
6	50,00	100,00	50,00	200,00
7	48,75	97,50	48,75	195,00
8	45,63	91,25	45,63	182,50
9	37,50	75,00	37,50	150,00
10	50,63	101,25	50,63	202,50

Tab. 3 b

Ausgeschiedene Menge (g)

Nr.	Glucose	Fructose	Xylit	Gesamt
1	0,92	2,43	5,10	8,45
2	3,05	3,95	5,61	12,60
3	0,04	0,73	2,76	3,52
4	1,18	0,99	2,73	4,90
5	4,51	2,59	3,35	10,45
6	1,92	3,32	5,31	10,55
7	0,17	1,74	4,13	6,04
8	0,53	2,29	2,36	5,18
9	0,15	2,74	2,85	5,74
10	0,11	1,49	2,72	4,32

Tab. 3 c

Prozentsatz der ausgeschiedenen Menge (%)

Nr.	Glucose	Fructose	Xylit	Gesamt
1	2,7	3,5	14,8	6,1
2	6,3	4,0	11,5	6,5
3	0,1	1,3	9,8	3,1
4	3,0	1,2	6,8	3,1
5	11,5	3,3	8,5	6,6
6	3,8	3,3	10,6	5,3
7	0,3	1,8	8,5	3,1
8	1,2	2,5	5,2	2,8
9	0,4	3,6	7,6	3,8
10	0,2	1,5	5,4	2,1
$\bar{X}$	3,0	2,6	8,9	4,3
s	3,4	1,0	2,8	1,6
$s_{\bar{X}}$	1,1	0,3	0,9	0,5

Tab. 4 a

Verstoffwechselte Menge jeder Phase

Nr.	Gesamte Infusionsphase (150 min) (mg/kg)			Eliminationsphase (150 min) (mg/kg)		
	Glucose	Fructose	Xylit	Glucose	Fructose	Xylit
1	465	959	380	144	247	152
2	434	991	428	152	208	125
3	469	1003	470	156	231	94
4	505	991	493	102	243	89
5	447	947	441	106	262	131
6	377	890	413	224	318	146
7	494	1019	453	129	208	120
8	440	956	485	178	262	107
9	326	1045	438	297	159	140
10	502	966	473	122	265	118
$\bar{X}$	446	977	447	161	240	122
s	54	41	33	57	41	20
$s_{\bar{X}}$	18	14	11	19	14	7

Tab. 4 b

Verstoffwechselte Menge der Infusionsphase

Nr.	Anstiegsphase (120 min) (mg/kg)			Fließgleichgewichtsphase (30 min) (mg/kg)		
	Glucose	Fructose	Xylit	Glucose	Fructose	Xylit
1	342	714	267	123	245	114
2	311	757	323	113	234	105
3	344	755	354	125	248	116
4	386	746	379	119	246	114
5	335	705	325	112	243	116
6	257	649	301	120	242	112
7	369	777	341	125	243	111
8	316	714	365	124	243	120
9	202	816	330	124	229	108
10	377	722	357	125	245	116

$\bar{x}$	324	736	334	121	242	113
s	55	43	31	5	6	4
$s_{\bar{x}}$	16	14	10	2	2	1

Tab. 4 c

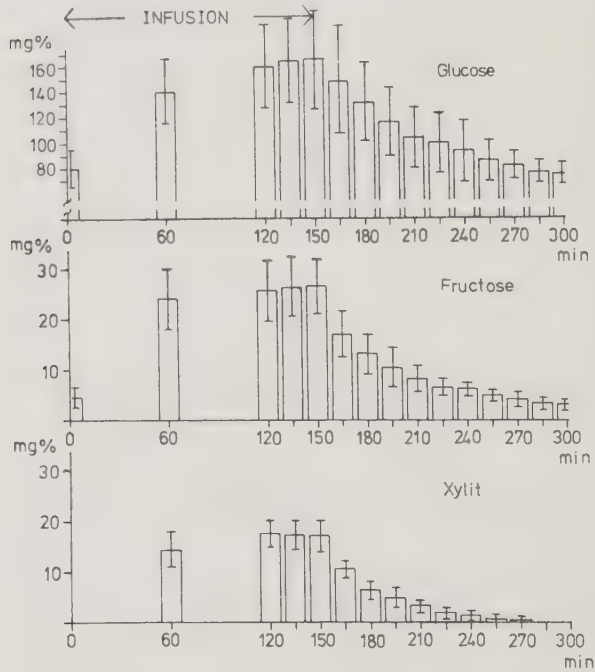
Verwertungsrate in Prozent der infundierten Menge während
der Fließgleichgewichtsphase %

Nr.	Glucose	Fructose	Xylit
1	98,4	98,0	90,9
2	90,4	93,6	83,8
3	99,9	99,2	92,9
4	95,2	98,4	91,5
5	89,6	97,2	92,4
6	96,0	96,8	89,6
7	99,6	97,2	89,0
8	98,9	97,2	95,8
9	99,4	91,6	86,0
10	99,8	98,0	93,0

$\bar{X}$	96,7	96,7	90,5
s	3,7	2,2	3,4
$s_{\bar{x}}$	1,2	0,7	1,1

Abb. 1

Darstellung der Mittelwerte und Standard-
abweichungen der Blutspiegel



F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bauer, B.L. und H.W. Pia:
Parenterale Ernährung in der Neurochirurgie
In: Lang, K., R. Frey und M. Halmágyi: Infusionstherapie
S. 124 - 130, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1966)
2. Halmágyi, M.:
Praktische Anwendung der bilanzierten parenteralen
Ernährung in der Intensivtherapie
In: Lang, K., W. Fekl und G. Berg: Bilanzierte Ernährung in
der Therapie
S. 188 - 196, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1971)
3. Halmágyi, M.:
Infusionstherapie
In: Frey, R., W. Hügin und O. Mayrhofer: Lehrbuch der Anaesthe-
siologie und Wiederbelebung
S. 892 - 905, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1971)
4. Eckart, J.:
Grundlagen der parenteralen Ernährung in der operativen
Medizin
Med. Welt 23 1831 - 1837 (1972)
5. Halmágyi, M.:
Carbohydrates and polyols for energy supply of the surgical
patient
In: Horecker, B. L., K. Lang und Y. Takagi: Pentoses and pentitol
S. 356 - 363, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)
6. Rhoads, J. E., J.M. Howard und P.J. Jannetta:
The chemistry of trauma
C.C. Thomas Publisher Springfield Ill. USA (1963)

7. Schultis, K., W. Diedrichson und O. Hahn:
Xylit in der Stoffwechselführung bei Stresszuständen
Med. u. Ernährung 11 59 - 63 (1970)

8. Schultis, K. und C.A. Geser:
Klinische Untersuchungen über die Anwendung von Kohlenhydraten bei Stresszuständen
In: Lang, K., R. Frey und M. Halmágyi: Kohlenhydrate in der dringlichen Infusionstherapie
S. 30 - 37, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1968)

9. Stoeckel, H. und A. Korpassy:
Das Verhalten der Aldosteronexkretion und Hydrokortisonsekretion bei prolongiertem Stress und Langzeitbeatmung
Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 7 28 - 37 (1972)

10. Bässler, K.H., G. Berg, H. Beisbarth, C. Burri, L. Demling, D. Dolif, G. Erdmann, W. Fekl, H. Förster, M. Halmágyi, C. Heidenreich, L. Heller, P. Jürgens, K. Lang, H.W. Opderbecke, J. Schnell, K. Schultis und H. Wolf:
Empfehlungen zur parenteralen Ernährung
Med. u. Ernähr. 11 201 - 205 (1970)

11. Dolif, D. und P. Jürgens:
Untersuchungen über den Stickstoffhaushalt bei parenteraler Ernährung
Z. Ernährungsw. Suppl. 10 24 - 56 (1971)

12. Lang, K. und W. Fekl:
Biochemische Grundlagen der parenteralen Ernährung mit Aminosäuren
Z. Ernährungsw. Suppl. 10 1 - 23 (1971)

13. Gigon, J.P.:
In: Gruber, U.F., und M. Allgöwer: Infusionsprobleme in der Chirurgie
S. 39 - 41, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1965)
14. Beisbarth, H. und W. Fekl:
Parenterale Ernährung, Fetteulsionen und Fettstoffwechsel
Z. Ernährungsw. Suppl. 10 73 - 88 (1971)
15. Bässler, K.H.:
Die Rolle der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung
Z. Ernährungsw. Suppl. 10 57 - 72 (1971)
16. Bässler, K.H.:
Funktion der Kohlenhydrate in der Ernährung
In: Lang, K., W. Fekl und G. Berg: Bilanzierte Ernährung in der Therapie
S. 31 - 36, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1971)
17. Cahill, G.F.:
Starvation in man
New Engl. J. Med. 282 668 - 675 (1970)
18. Pozefsky, T, P. Felig, J.D. Tobin, J.S. Soeldner und G.F. Cahill
Amino acid balance across tissue of the forearm in postabsorptive man: Effects of insulin at two dose levels
J. clin. Invest. 48 2273 - 2282 (1969)
19. Butcher, R.W.:
Role of cyclic AMP in hormone actions
New Engl. J. Med. 279 1378 - 1384 (1968)
20. Ceràsi, E., R. Luft und S. Efendic:
Decreased sensitivity of the pancreatic Beta cells to Glucose in prediabetic and diabetic subjects: A glucose dose response study
Diabetes 21 224 - 234 (1972)

21. Cahill, G.F., M.G. Herrera, A.P. Morgan, J.S. Soeldner,
J. Steinke, P.L. Levy, G.A. Reichard und D.M. Kipnis:
Hormone-fuel interrelationships during fasting
J. clin. Invest. 45 1751 - 1769 (1966)

22. Aono, K., H. Morita und E. Goto:
Metabolic effects of xylitol infusion during ether
anaesthesia in man
In: Lang, K., R. Frey und M. Halmágyi: Kohlenhydrate in der
dringlichen Infusionstherapie
S. 52 - 56, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1968)

23. Akamatsu, T., M. Ohba, N. Narahara, S. Kodaira, M. Maruta,
T. Mimura und M. Ueskusa:
Comparison of the effects of different carbohydrate admini-
stration on plasma free amino acids in relation to blood
glucose and plasma insulin responses in abdominal surgery
Z. Ernährungsw. Suppl. 11 58 - 70 (1971)

24. Finsterer, U., R. Manz, G. Pröls, U. Vöth, H. Mehnert und
R. Beer:
Veränderungen des Glucosestoffwechsels beim schweren Tetanus
Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 6 1 - 7 (1971)

25. Sestoft, L. und J.F. Rehfeld:
Insulin and glucose metabolism in liver cirrhosis and
in liver failure
Scand. J. Gastroent. Suppl. 7 133 - 136 (1970)

26. Humphrey, C.S., J.R.W. Dykes und D. Johnston:
Glucose tolerance and insulin secretion in patients with
chronic duodenal ulcer
Brit. med. J. 4 393 - 396 (1972)

27. Luke, R.G., A.J. Dinwoodie, A.L. Linton und A.C. Kennedy:
Fructose and glucose tolerance in uremia
J. lab. & clin. Med. 64 731 - 740 (1964)

28. Beaser, S.B.:
Clinical states with decreased glucose tolerance
J. Amer. Med. Ass. 199 990 - 991 (1967)

29. Förster, H.:
Grundlagen für die Verwendung der drei Zuckeraustausch-
stoffe Fructose, Sorbit und Xylit
Med. u. Ernähr. 13 7 - 16 (1972)

30. Leuthardt, F. und K. Stuhlfauth:
Biochemische, physiologische und klinische Probleme des
Fructosestoffwechsels
In: Bauer, K.FR.: Medizinische Grundlagenforschung, Bd. III
S. 417 - 486, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1960)

31. Heinz, F., W. Lamprecht und J. Kirsch:
Enzymes of fructose metabolism in human liver
J. clin. Invest. 47 1826 - 1832 (1968)

32. Adelman, R.C., F.J. Ballard und S. Weinhouse:
Purification and properties of rat liver fructokinase
J. biol. Chem. 242 3360 - 3365 (1967)

33. Ashare, R., R. Moore und Ellison, E.H.:
Utilization of glucose, fructose and invert sugar
Arch. Surg. 70 428 - 435 (1955)

34. Bergström, J., E. Hultman und A.E. Roch-Norlund:
Lactic acid accumulation in connection with fructose infusion
Acta med. scand. 184 359 - 364 (1968)

35. Smith, L.H., R.H. Ettinger und D. Seligson:
A comparison of the metabolism of fructose and glucose in
hepatic disease and diabetes mellitus
J. clin. Invest. 32 273 - 282 (1953)

36. Metz, R., M. Mako, T. Stevens und J. Franklin:
The metabolism of fructose in diabetes mellitus
J. lab. & clin. Med. 69 494 - 503 (1967)

37. Burch, H.B., C.H. Lowry, L. Meinhardt, P. Max und K. Chyu:
Effect of fructose, dihydroxyacetone, glycerol, and glucose
on metabolites and related compounds in liver and kidney
J. biol. Chem. 245 2092 - 2102 (1970)

38. Atwell, M.E. und C. Waterhous:
Glucose production from fructose
Diabetes 20 193 - 199 (1971)

39. Keller, U. und E.R. Froesch:
Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von
Xylit, Sorbit und Fructose beim Menschen
Schweiz. med. Wschr. 102 1017 - 1022 (1972)

40. Bergström J. and E. Hultman:
Synthesis of muscle glycogen in man after glucose and
Fructose infusion
Acta Med. Scand. 182 93 - 107 (1967)

41. Stuhlfauth, K. und N. Zöllner:
Der Einfluß von Fructose auf den Gehalt des Serums an
nicht veresterten Fettsäuren
Klin. Wschr. 37 1162 - 1165 (1959)

42. Elliot, W.G., L.S. Cohen, M.D. Klein, F.J. Lane und R. Gorlin:
Effects of rapid fructose infusion in man
J. appl. Physiol. 23 865 - 869 (1967)

43. Hein, F. und J. Junghänel:
Metabolitmuster in Rattenleber nach Fructoseapplikation
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 350 859 - 866 (1969)
44. Fox, I.H. and W.N. Kelley:
Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia
in man
Metabolism 21 713 - 721 (1972)
45. Pearson, J.F. and R. Shuttleworth:
The metabolic effects of a hypertonic fructose infusion
on the mother and fetus during labor
Am. J. Obstet. Gynecol. 111 259 - 265 (1971)
46. Kekomäki, M., I. Louhimo, E.L. Rahiala and T. Suutarinen:
Comparison of fructose and glucose solution in the treatment
of hypovolemic shock in rabbits
Acta Chir. Scand. 138 239 - 243 (1972)
47. Kekomäki, M., R. Collan, O. Lindfors and K.O. Raivio:
Postoperative alimentation with fructose and glucose
(Similar effects on urinary excretion of uric acid)
Acta Chir. Scand. 138 245 - 249 (1972)
48. Craig, G.M. and C.W. Crane:
Lactic acidosis complicating liver failure after intravenous
fructose
Brit. med. J. 4 211 - 212 (1971)
49. Mäenpää, P.H., K.O. Raivio and M. Kekomäki:
Liver adenine nucleotides: fructose-induced depletion
and its effects on protein synthesis
Science 161 1253 - 1254 (1968)

50. Hers, H.G.:

Misuses for fructose
Nature 227 421 (1970)

51. Curreri, P.W. and B.A. Pruitt:

Absence of fructose-induced hyperuricaemia in men
Lancet I 839 (1970)

52. Förster, H., S. Boecker und M. Ziege:

Anstieg der Konzentration der Serumharnsäure nach akuter
und chronischer Zufuhr von Saccharose, Fructose, Sorbit
und Xylit
Med. u. Ernähr. 13 193 - 196 (1972)

53. Pozza, G., G. Galansino, H. Hoffeld and P.P. Foà:

Stimulation of insulin output by monosaccharides and
monosaccharide derivatives
Amer. J. Physiol. 192 497 - 500 (1958)

54. Corvilain J. and R. Tagnon:

Effects of fructose infusion on glucose uptake and circulating
insulin-like activity in normal men
J. Physiol. (Lond.) 155 337 - 342 (1961)

55. Strack, E., H. Reinhold und F. Müller:

Blutspiegel und Ausscheidung von Fructose bei intravasaler
Dauerinfusion
Z. ges. exp. Med. 135 431 - 443 (1962)

56. Dittrich, P. und F. Gabel:

Blutspiegel, Ausscheidung und transtubulärer Rücktransport
von Fructose während Dauerinfusion
Klin. Wschr. 43 772 - 774 (1965)

57. Zöllner, N., U. Berhenke und P.U. Heuckenkamp:
Vergleich der Verwertung von Fructose und Glucose beim Menschen bei langdauernder parenteraler Zufuhr
Klin. Wschr. 45 848 - 849 (1967)
58. Touster, O. and D. Shaw:
Biochemistry of the acyclic polyols
Physiol. Rev. 42 181 - 225 (1962)
59. Müller, F., E. Strack, E. Kuhfahl und D. Dettmer:
Der Stoffwechsel von Xylit bei normalen und alloxandiabetischen Tieren
Z. ges. exp. Med. 142 338 - 350 (1967)
60. Touster, O.:
The uronic acid pathway and its defect in essential pentosuria
In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 79 - 94, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)
61. Lang, K.:
Xylit, Stoffwechsel und klinische Verwendung
Klin. Wschr. 49 233 - 245 (1971)
62. Hollmann, S.:
Trennung, Reinigung und Eigenschaften der mitochondrialen Xylit-Dehydrogenasen der Meerschweinchenleber
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 317 193 - 216 (1959)
63. Hollmann, S.:
Pentitol-metabolizing enzymes of the uronic acid pathway
In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 97 - 106, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)
64. Bässler, K.H., G. Stein und W. Belzer:
Xylitstoffwechsel und Xylitresorption
Biochem. Z. 346 171 - 185 (1966)

65. Strominger, J.L.:
Mononucleotide acid anhydrides and related compounds as intermediates in metabolic reaction
Physiol. Rev. 40 55 - 111 (1960)

66. Gerlach, U.:
Zur klinischen Bedeutung der Aktivitätsmessung von Sorbitdehydrogenase im menschlichen Blutserum
Klin. Wschr. 37 93 - 98 (1959)

67. Hollmann, S. und G. Laumann:
Über Vorkommen und Aktivität der Xylit:NADP-Oxydoreduktase (L-Xylulose-bildend) in Wirbeltieren
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 384 1073 - 1076 (1967)

68. Wang, M.C. and H.C. Meng:
Xylitol metabolism in extrahepatic tissue
Z. Ernährungsw. Suppl. 11 8 - 16 (1971)

69. McCormik, D.B. and C. Touster:
The conversion in vivo of xylitol to glycogen via the pentose phosphate pathway
J. biol. Chem. 229 451 - 461 (1957)

70. Bässler, K.H.:
Biochemische Grundlagen der parenteralen Therapie und Versorgung des menschlichen Organismus mit Kohlenhydraten
In: Lang, K., R. Frey und M. Halmágyi: Kohlenhydrate in der dringlichen Infusionstherapie
S. 1 - 6, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1968)

71. Bässler, K.H. und D. Heesen:
Die Bildung von Leber- und Muskelglykogen aus Xylit, Sorbit und Glucose bei gesunden und alloxandiabetischen Ratten
Klin. Wschr. 41 595 - 598 (1963)

72. Bässler, K.H., W. Toussaint und G. Stein:
Xylit-Verwertung bei Frühgeborenen, Säuglingen, Kindern
und Erwachsenen .
Klin. Wschr. 44 212 - 215 (1966)
73. Halmágyi, M.:
Untersuchungen zum Xylitumsatz
Z. Ernährungsw. Suppl. 11 17 - 19 (1971)
74. Igarashi, T., T. Shoji, H. Yamamoto, Y. Tanabe, T. Miyakawa,
Y. Nakajima und M. Kobayashi:
Infusionsgeschwindigkeit und Verträglichkeit der Xylitlösung
Z. Ernährungsw. Suppl. 11 20 - 28 (1971)
75. Kieckebusch, W., W. Griem und K. Lang:
Die Verwertbarkeit von Xylit als Nahrungskohlenhydrat und
seine Verträglichkeit
Klin. Wschr. 39 447 - 448 (1961)
76. Bessert, I. und P. Rittmeyer:
Klinische Erfahrungen mit hochdosierten Infusionen 40 %iger
Xylitlösung
Z. Ernährungsw. Suppl. 11 29 - 31 (1971).
77. Coats, D.A.:
Long term complete parenteral nutrition
Z. Ernährungsw. 9 401 - 402 (1969)
78. Bässler, K.H. und W. Prellwitz:
Insulin und der Verteilungsraum von Xylit bei eviscerierten
Ratten
Klin. Wschr. 42 94 - 95 (1964)
79. Mehnert, H.:
Zur parenteralen und oralen Applikation der Zuckeraustausch-
stoffe Fructose, Sorbit und Xylit bei Diabetikern
Med. u. Ernähr. 11 77 - 81 (1970)

80. Bässler, K.H. und G. Dreiss:
Antiketogene Wirkung von Xylit bei alloxandiabetischen Ratten
Klin. Wschr. 41 593 - 595 (1963)
81. Toussaint, W., K. Roggenkamp und K.H. Bässler:
Behandlung der Ketonämie im Kindesalter mit Xylit
Z. Kinderheilk. 98 146 - 154 (1967)
82. Toussaint, W.:
Wirkung von Xylitininfusionen auf die Ketonämie beim Kind
In: Lang, K., R. Frey und M. Halmágyi: Kohlenhydrate in der
dinglichen Infusionstherapie
S. 30 - 44, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1968)
83. Hosoya, N. and T. Machiya:
Xylitol effect on ketogenesis in alloxan diabetic rat
liver slice
In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 248 - 249, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)
84. Geser, C.A.:
Klinische Anwendung von Xylit
Z. Ernährungsw. Suppl. 11 32 - 38 (1971)
85. Grabner, W., G. Berg, D. Bergner, F. Matzkies und H.U. Maeder:
Über den Einfluß des Xylits auf den Fettstoffwechsel von
Diabetikern
Med. u. Ernähr. 12 126 - 128 (1971)
86. Opitz, K.:
The influence of xylitol and other polyols and sugars
on fat mobilization
In: B.L. Horecker, K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 236 - 247, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)

87. Goto, Y., S. Nagano and H. Nakamura:
Effect of xylitol on individual free fatty acids in the plasma
In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 250 - 255, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)

88. Rubenstein, A.H., I. Spitz and I. Bersohn:
Metabolic and hormonal effects of xylitol in man
Z. Ernährungsw. Suppl. 11 44 - 48 (1971)

89. Wagner, G. und K.H. Bässler:
Gibt es Unterschiede in der antiketogenen Wirkung gebräuchlicher Zucker und Polyalkohole?
Med. u. Ernährung 12 53 - 54 (1971)

90. Mellinghoff, C.H.:
Über die Verwendbarkeit des Xylit als Ersatzzucker bei Diabetikern
Klin. Wschr. 39 447 (1961)

91. Mehnert, H., J.D. Summa und H. Förster:
Untersuchungen zum Xylitstoffwechsel bei gesunden, leberkranken und diabetischen Personen
Klin. Wschr. 42 382 - 387 (1964)

92. Yamagata S., Y. Goto, A. Chneda, M. Anzai, S. Kawashima, M. Chiba, Y. Maruhama and Y. Yamauchi:
Clinical effects of xylitol on carbohydrate and lipid metabolism in diabetes
Lancet II 918 - 921 (1965)

93. Ishii, H. and K. Sambe:
Some effects of xylitol on carbohydrate metabolism
In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 309 - 315, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)

94. Yoshikawa, K.:
Xylitol infusion related to pathophysiology in anesthesia
In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 364 - 370, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)

95. Spitz, I.M., A.H. Rubenstein, I. Bersohn and H.K. Bässler:
Metabolism of xylitol in healthy subjects and patients
with renal disease
Metabolism 19 24 - 34 (1970)

96. Spitz, I.M. and A.H. Rubenstein:
The metabolism of xylitol in healthy subjects and patients
with renal disease
Med. u. Ernähr. 11 84 - 89 (1970)

97. Halmágyi M. und H.H. Israng:
Auswahl der Kohlenhydrate zur intravenösen Anwendung in
der intra- und postoperativen Phase
In: Lang, K., R. Frey und M. Halmágyi: Kohlenhydrate in der
dringlichen Infusionstherapie
S. 25 - 29, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1968)

98. Yamagata, S., Y. Goto, A. Ohneda, M. Anzai, S. Kawashima,
J. Kikuchi and M. Chiba:
Clinical application of xylitol in diabetes
In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 316 - 325, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)

99. Kosaka, K.:
Stimulation of insulin secretion by xylitol administration
In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentitols
S. 212 - 225, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)

100. Kuzuya, T., Y. Kanazawa and K. Kosaka:
Plasma insulin response to intravenously administered xylitol
in dogs
Metabolism 15 1149 - 1152 (1966)

101. Wilson, R.B., J.M. Martin and M.P. Toronto:
 Plasma insulin concentration in dogs and monkeys after
 xylitol, glucose or tolbutamide infusion
 Diabetes 19 17 - 22 (1970)

102. Förster, H.:
 Insulinsekretion nach Kohlenhydraten
 Z. Ernährungsw. Suppl. 11 49 - 57 (1971)

103. Wieland, O., L. Weiss, I. Eger-Neufeldt, A. Teinzer und
 B. Westermann:
 Coenzym A-Thioester höherer Fettsäuren als mögliche Vermittler
 enzymatischer Regulationen im Tierkörper
 Klin. Wschr. 43 645 - 654 (1965)

104. Chnuki, M.:
 Preventing effect of xylitol on suppression of adrenocortical
 function by steroid therapy
 In: Horecker, B.L., K. Lang and Y. Takagi: Pentoses and pentito
 S. 334 - 341, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1969)

105. Chnuki, M.:
 Clinical study on preventing effect of xylitol on adrenocortical
 suppression by steroid therapy
 Z. Ernährungsw. Suppl 11 71 - 80 (1971)

106. Heuckenkamp, P.U. und N. Zölner:
 Xylitbilanz während mehrstündiger Infusion mit konstanten
 Zufuhrsraten bei gesunden Menschen
 Klin. Wschr. 50 1063 - 1064 (1972)

107. Schultis, K. und B.L. Bauer:
 Grundlagen und praktische Anwendung der parenteralen
 Ernährung in der postoperativen Phase
 Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 2 228 - 239 (1967)

108. Ammon, H.P.T. and C.J. Estler:
Influence of acute and chronic administration of alcohol
on carbohydrate breakdown and energy metabolism in the liver
Nature 216 158 - 159 (1967)
109. Post, R.M. and J.F. Desforbes:
Thrombocytopenic effect of ethanol infusion
Blood 31 344 - 347 (1968)
110. Steinbereithner, K. und R. Kucher:
Probleme der künstlichen Ernährung
In: Kucher, R. und Steinbereithner, K.: Intensivstation, -pflege,
-therapie
S. 195 - 209, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1972)
111. Rügheimer, E.:
Behandlung und Prognose des Wundstarrkrampfes
Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 1 175 - 186 (1966)
112. Schultis, K. und H.L'Allemand:
Zur Ernährung Tetanuskranker
Anaesthesist 17 196 - 201 (1968)
113. Schettler, G. und W. Schwartzkopf:
Klinische Grundlagen der parenteralen Ernährung
Dtsch. med. Wschr. 87 2667 - 2673 (1962)
114. Meng, H.C., D.H. Law and Ch.F. Zukowski:
Studies on the nature and pathogenesis of fever in some
patients given a fat emulsion, Intralipid
In: Fortschritte der parenteralen Ernährung (Symposium der
International Society of Parenteral Nutrition 1966)
S. 105 - 111, Pallas Verlag Lochham bei München (1967)

115. Schultis, K. und W. Rick:
Experimentelle Ergebnisse zur Toxikologie und Utilisation
intravenös applizierter Fettemulsionen
In: Fortschritte der parenteralen Ernährung (Symposion der
International Society of Parenteral Nutrition 1966)
S. 5 - 10, Pallas Verlag Lochham bei München (1967)
116. Depisch, D.:
Bedrohliche Hyperlipämie im Rahmen eines allergischen
Schocks bei parenteraler Ernährung einer Tetanuspatientin
Anaesthesist 20 437 - 441 (1971)
117. Stein, K. und K.H. Bässler:
Kohlenhydrattoleranz unter Infusion von Fettemulsionen
oder Ketonkörpern
Z. ges. exp. Med. 147 197 - 201 (1968)
118. Gómez, F., E. Jéquier, V. Chabot, V. Büber and J.P. Felber:
Carbohydrate and lipid oxidation in normal human subjects:
Its influence on glucose tolerance and insulin response to
glucose
Metabolism 21 381 - 391 (1972)
119. Förster, H.:
Wie wird der Brennstoffbedarf sichergestellt (endogen-exogen)
Z. Ernährungsw. 11 208 - 218 (1972)
120. Herden, H.N.:
Infusionstherapie und parenterale Ernährung
In: Lawin, P.: Praxis der Intensivbehandlung
S. 119 - 132, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1971)
121. Truniger, B.:
Wasser- und Elektrolyt-Fibel
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1967)

122. Wenzel, M.:
Physiko-chemische Gesichtspunkte bei Infusionen
Med. u. Ernähr. 13 175 - 183 (1972)
123. Van Itallie, T.B. and K.H. Shull:
Effect of fructose feeding on glucose tolerance in man
J. lab. & clin. Med. 50 391 - 399 (1957)
124. Wagner, G., F.D. Gauchel und K.H. Bässler:
Zur Frage der Zweckmäßigkeit einer Kombination von Sorbit
und Xylit bei der parenteralen Ernährung
Med. u. Ernähr. 11 179 - 181 (1970)
125. Thorén, L.:
Parenteral nutrition with carbohydrate and alcohol
Acta Chir. Scand. Suppl. 325 75 - 93 (1964)
126. Zöllner, N., P.U. Heuckenkamp und W. Neckwatal:
Über die Verwertung und renale Ausscheidung von Fructose
während ihrer langdauernden intravenösen Zufuhr
Klin. Wschr. 46 1300 - 1308 (1968)
127. Schmidt, F.H.:
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose
nebeneinander
Klin. Wschr. 39 1244 - 1247 (1961)
128. Trautner, K.:
Enzymatische Zuckerbestimmungen
Z. Ernährungsw. Suppl. 8 40 - 45 (1969)
129. Bässler, K.H., V. Unbehaun und W. Prellwitz:
Enzymatische Bestimmung von Xylit in biologischem Material
Biochem. Z. 336 35 - 40 (1962)

130. Gauchel, F.D., G. Wagner und K.H. Bässler:
Die Bestimmung von Xylit und Sorbit im Blut
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 9 25 - 27 (1971)

131. Hohorst, H.J.:
Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure
Biochem. Z. 328 509 - 521 (1957)

132. Müller, F.:
Zur Kinetik der Elimination aus dem Blut
Acta Biol. Med. Germ. 10 10 - 21 (1963)

133. Dost, F.H.:
Der Blutspiegel
Georg Thieme Verlag Leipzig (1953)

134. Dost, F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1968)

135. Schwartz, I.L.:
Measurement of extracellular fluid by means of a constant
infusion technique without collection of urine
Amer. J. Physiol. 160 526 - 531 (1950)

136. Weicker, H., H. Schänthal und H.E. Renschler:
Über physiologische Glucose-Ausscheidung im Urin von
Stoffwechsel-Gesunden
Klin. Wschr. 41 201 (1963)

137. Renschler, H.E., H. Weicker und H. Baeyer:
Die obere Normgrenze der Glucosekonzentration im Urin Gesunder
Dtsch. med. Wschr. 90 2349 - 2353 (1965)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 22. 11. 1939 als dritter Sohn des Arztes, Toshinosuke Inoue, und seiner Ehefrau, Fujiko Inoue, geb. Ishibashi, in Nara/Japan geboren. Nachdem ich die Volks-, Mittel- und Oberschule in Nara abgeschlossen hatte, trat ich in die Universität Osaka im März 1958 ein. Ich beendete mein medizinisches Studium mit dem Abschlußexamen im März 1964. Nach dem einjährigen Medizinalpraktikum, "Intern-Praktikum", bestand ich das japanische Staatsexamen für Medizinpraxis im März 1965. Anschließend war ich 5 Jahre lang als Gynäkologe tätig. Im April 1970 fing ich meine Ausbildung in der Anaesthesiologie der Universität Osaka an. Im Dezember 1970 bestand ich die Prüfung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes und kam nach Deutschland als Stipendiat im Juni 1971. Vom Juni 1971 bis September 1971 lernte ich die deutsche Sprache im Goethe-Institut in Ganderkesee. Seit Oktober 1971 bin ich im Institut für Anaesthesiologie der Universitätskliniken Mainz tätig.

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Halmágyi für die Überlassung des Themas und die freundliche und jederzeit bereite Unterstützung sehr herzlich bedanken.

Ich möchte ebenfalls Herrn Prof. Dr. J. Berger für die Beratung beim statistischen Teil meiner Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

